

FRAZIONAMENTO

- ↳ si può agire con frazionam della dose in base alle 4 (5) R della radiobiologia (dare tante dos più basse è diverso che dare poche dos più alte per via della non linearità degli effetti)
- 1 Ridistribuzione della cell nel ciclo cell
 - 2 Ripopolam
 - 3 Ripopigenaz
 - 4 Riparaz del danno
 - 5 Radioresistenza intrinseca

→ Il Gray è 1 J/kg, ma a noi interessa anche la densità di cell del tessuto dal p.d.v. biologico
→ facciamo finta che i nuclei siano distribuiti in maniera omogenea nel tessuto

↳ Frazionam standard: 1,8-2 Gy 5 volte/sett fino a raggiunim dose

1- Ridistribuz nel ciclo cell

- in alcune fasi del ciclo le cell sono più radioresistenti
- se il pz viene trattato tante volte in pp consecutivi, vengono colpite le cell nelle fasi più sensibili, ma si permette alle altre di ripopulare
- generalm le cell in fase S (tranne l'ultima, una fase) sono più resistenti, mentre in fase G2 e M sono più sensibili (in G1 sensibilità intermedia)
 - 6-7 Gy 99% cell uscite in G1, 60% in S
- le curve sono diverse a seconda del tipo cellulare
- durante la fase S è difficile uccidere le cell con le radiazioni infatti alcune molecole che servono per la duplicaz sono le stesse che servono per la riparaz del DNA e anche gli enzimi di riparaz del danno sono già attivi
- in G1 la rixt è maggiore di G2 perché la durata di G2 è più variabile (protege in poche ore alla M), mentre in G1 è più facile che ci siano checkpoint che fanno arrestare le cell per riparare il danno
- la M è l'unica fase più sensibile perché la morte può avvenire anche per danno al fuso mitotico (meccanismo usato anche da alcuni farmaci)
- le cell tumorali è più difficile che se danneggiate in G1 progrediscono a G2
 - con frazionam più cell sane rispetto a danneggiate

2- Ripopolamento

- il tessuto sano è già organizzato per variare crescita in risposta al danno ricorrendo diverse strategie
 - frazionare la radiaz ↓ la tossicità, perché il tessuto sano si ripopola
 - ma in realtà il tumore non cresce proprio alla massima velocità possibile per le sue risorse energetiche, cioè esponenzialm (solo il linfoma di Burkitt ha una crescita veloce)
 - la maggior parte dei tumori ha crescita lenta e lineare; la maggior parte delle cell tumorali muoiono
 - l'unico fattore limitante non è l'apporto di nutrienti
 - gli stessi mediatori che mediano il ripopolam nel tessuto sano comportano anche ripopolam del tumore
 - iniezione alle RT si cerca di usare terapia che blocca il ripopolam anche se cost è ↑ tossicità (es. i di EGFR), anche se il tumore è più colpito

3- Ripopigenazione

- Poppigeno stabilizza i radicali liberi
- è più difficile uccidere via cell ipossica (Oxygen enhancement ratio, usualm tra 3 e 4 - bisogna dare 3-4x dose)
- l'unica speranza è che durante la RT i tumori si ossigenino
- i tumori diventano ipossici per via dell'angiog inefficace
- i piccoli tumori (< 160 μ) sono senza ipossia, quelli grandi presentano una parte di necrosi e ipossia

↳ in genere 10 mmHg di P_{O_2} nei tessuti; quando < 10 ipossia, sotto questo livello ↓ efficacia RT per mancata stabilizz AL 57